

Haute Autorité de santé

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

13 avril 2005

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, la Commission réexamine les spécialités :

LACTEOL FORT 170 mg, gélule, boîte de 20 gélules sous plaquette thermoformée

Code CIP : 322 070.7

LACTEOL FORT 170 mg, gélule, boîte de 20 gélules sous films thermosoudés*

Code CIP : 338 269.2

Laboratoires AXCAN PHARMA SA

Poudre* lyophilisée correspondant à 5 milliards de *Lactobacillus acidophilus* souche Lactéol LB (corps microbiens tués) et 80 mg de milieu de culture** fermenté (neutralisé)

*dont adjuvants de lyophilisation : lactose monohydraté, carbonate de calcium.

**composition du milieu de culture : lactosérum atomisé, peptone de viande et de caséine, autolysat de levure de boulangerie, vitamine B12, solution d'hydroxyde de sodium, eau de production.

LACTEOL FORT 340 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose, boîte de 10

Code CIP : 330 736.0

Laboratoires AXCAN PHARMA SA

Poudre* lyophilisée correspondant à 10 milliards de *Lactobacillus acidophilus* souche Lactéol LB (corps microbiens tués) et 160 mg de milieu de culture** fermenté (neutralisé).

* dont adjuvants de lyophilisation : lactose monohydraté, carbonate de calcium.

** composition du milieu de culture : lactosérum atomisé, peptone de viande et de caséine, autolysat de levure de boulangerie, vitamine B12, solution d'hydroxyde de sodium, eau de production.

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale 35% et collectivités

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS

1.1 Principes actifs

LACTEOL FORT 170 mg, gélule sous plaquette thermoformée et sous films thermosoudés

Poudre* lyophilisée correspondant à 5 milliards de *Lactobacillus acidophilus* souche Lactéol LB (corps microbiens tués) et 80 mg de milieu de culture** fermenté (neutralisé)

*dont adjuvants de lyophilisation : lactose monohydraté, carbonate de calcium.

**composition du milieu de culture : lactosérum atomisé, peptone de viande et de caséine, autolysat de levure de boulangerie, vitamine B12, solution d'hydroxyde de sodium, eau de production.

LACTEOL FORT 340 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose

Poudre* lyophilisée correspondant à 10 milliards de *Lactobacillus acidophilus* souche Lactéol LB (corps microbiens tués) et 160 mg de milieu de culture** fermenté (neutralisé).

* dont adjuvants de lyophilisation : lactose monohydraté, carbonate de calcium.

** composition du milieu de culture : lactosérum atomisé, peptone de viande et de caséine, autolysat de levure de boulangerie, vitamine B12, solution d'hydroxyde de sodium, eau de production.

1.2 Indications remboursables

LACTEOL FORT 170 mg, gélule :

En complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques, traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée **chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.**

L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées,...).

LACTEOL FORT 340 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose :

Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée :

en complément de la réhydratation, **chez le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans,**

En complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées,...).

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1 Efficacité

La consultation des bases de données Micromedex (1974-2004), Pascal et Medline (1951-2004) n'a pas permis d'obtenir de données pertinentes concernant l'efficacité de cette spécialité ni de préciser sa quantité d'effet.

Le laboratoire a fait état de trois méta-analyses portant sur l'efficacité des probiotiques dans le traitement de la diarrhée aiguë et de 2 études cliniques chez l'enfant.

- La méta-analyse de Szajewska et al. 2001¹

Elle a évalué l'efficacité des probiotiques (*Lactobacillus GG*, *L. reuteri*, *Sacharomyces boulardii*, *L. acidophilus LB*, *S. thermophilus*, *L. bulgaricus*) dans le traitement et la prévention de la diarrhée aiguë infectieuse chez l'enfant et le nourrisson. Cette méta-analyse a porté sur 13 études cliniques dont seulement 2, BOULLOCHE (1994) et SIMAKACHORN (2000) ont concerné *L. acidophilus*, principe actif de LACTEOL.

En conséquence, les résultats de cette méta analyse ne peuvent être appliqués spécifiquement à *L. acidophilus*.

La méta-analyse a inclus des études cliniques publiées, contrôlées versus placebo, randomisées, en double aveugle. Ces études ont porté sur des nourrissons et des enfants (d'âge allant de 1 à 48 mois) présentant des diarrhées aiguës (c'est à dire plus de 3 pertes ou selles aqueuses en 24 heures) de durée 7 jours. Le nombre total d'enfants inclus dans les études n'est pas connu.

Résultats :

Les probiotiques ont réduit significativement la durée de la diarrhée comparativement au placebo en particulier dans le cas des gastro-entérites à rotavirus.

La réduction de la durée de diarrhée a été de 18,2 heures, $p < 0,0001$.

Une méta-analyse des études réalisées en prévention n'a pas été possible compte tenu de l'hétérogénéité clinique et des résultats statistiques.

1 H Szajewska et al, probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children : A systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials, Journal of pediatric gastroenterology and Nutrition, 33:S17-S25, October 2001.

▪ La méta-analyse Van Niel 2002²

Elle a évalué l'efficacité du *Lactobacillus* dans le traitement de la diarrhée aiguë infectieuse de l'enfant.

La méta-analyse a inclus 9 études cliniques, publiées entre 1966 et 2000 dont seulement 3 ont concerné spécifiquement *L. acidophilus*. Ces études étaient contrôlées, versus placebo, randomisées, en aveugle, en groupes parallèles.

Elles ont inclus des enfants hospitalisés, âgés de 1 à 37 mois et présentant des diarrhées aiguës d'origine infectieuse. Les enfants récemment traités par des antibiotiques ont été exclus de la méta-analyse.

Les patients ont également tous reçu des sels de réhydratation par voie orale.

Les études ont comparé la durée et la fréquence de la diarrhée dans les 2 groupes de patients traités.

Résultats :

En raison de l'absence de valeurs individuelles, l'évaluation de l'effet du *Lactobacillus* sur la réduction de la durée de la diarrhée a porté sur 7 études cliniques et son effet sur la réduction du nombre de selles a été évalué sur 3 études.

Le *Lactobacillus* a réduit la durée de la diarrhée de 0,7 jour (intervalle de confiance 95%, 0,3 à 1,2 jour) et la fréquence de la diarrhée au deuxième jour d'un facteur de 1,6 (intervalle de confiance 95%; 0,7 à 2,6) par rapport au placebo.

Commentaires :

- Certaines études ont exclu des enfants souffrant de déshydratation sévère.
- La plupart des sujets inclus étaient hospitalisés.
- Les souches de *Lactobacillus* différaient selon les études.
- La durée de traitement dans chaque étude n'est pas connue
- Les méthodes de mesure de l'intensité de la diarrhée, le mode d'administration du *Lactobacillus*, les critères de définition de la diarrhée ont différé d'une étude à l'autre.
- Le degré de significativité (p) des résultats n'est pas indiqué.

Selon les auteurs de la méta-analyse, dans la plupart des cas, une réhydratation par voie orale aurait suffi à traiter la diarrhée. En conclusion, une quantité d'effet réduite a été observée avec les probiotiques. Les diarrhées infectieuses guérissent spontanément en 3 à 5 jours et le risque majeur est la déshydratation qu'il faut prévenir par l'utilisation de soluté de réhydratation adapté. L'utilisation des Lactobacilles permet de réduire la durée de la diarrhée de 0,7 jour.

2 Cornelius W. Van Niel et al, lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis, Pediatrics vol 109, n°4 April 2002.

- La méta-analyse de HUANG J.S et al 2002³:

- Objectif de l'étude:

Déterminer l'efficacité des probiotiques dans la réduction de la diarrhée aiguë de l'enfant de moins de 5 ans.

- Méthodologie :

Cette méta-analyse a inclus 18 études cliniques publiées entre 1974 et 2001. 17 études ont été publiées après 1987.

Ces études étaient contrôlées, randomisées, versus placebo ou traitement de référence.

Elles ont porté sur des enfants de moins de 5 ans souffrant de diarrhée aiguë datant de moins d'une semaine et recevant des probiotiques dont *Lactobacillus GG* (9 études), *B. Infantis*, *L. Acidophilus*, *L. bulgaricus*, *S. Boulardii* et *S. Thermophilus*.

1917 enfants ont été inclus dans l'ensemble de ces études. Leur répartition dans les différents groupes n'a pas été indiquée.

La méta-analyse a évalué la durée de la diarrhée chez les enfants recevant un traitement probiotique versus le groupe contrôle.

- Résultats :

L'association, dans ces 18 études, de probiotiques à une réhydratation a montré une réduction de la durée de la diarrhée aiguë d'environ une journée (0,8 jour, $p < 0,001$).

Les deux études cliniques effectuées chez l'enfant sont présentées ci après :

- L'étude Bouloche et al 1994⁴ :

Objectif de l'étude:

Etudier, pendant trois années consécutives, l'efficacité de l'adjonction d'une préparation à base de *Lactobacillus acidophilus* tués à un protocole comprenant réhydratation et régime chez des enfants présentant un « syndrome diarrhéique aigu ».

Méthodologie :

Cette étude contrôlée a été menée en double aveugle contre placebo, un troisième groupe ayant reçu un médicament de référence (lopéramide). Au total, 103 nourrissons et jeunes enfants âgés de 1 mois à 4 ans et demi ont été inclus. Trois paramètres ont été retenus pour évaluer l'efficacité des traitements : le délai de survenue de la dernière selle anormale, la durée de période sans selle et le délai de survenue de la première selle normale (ce dernier point constituant un signe objectif de guérison clinique).

3 HUANG et al, efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children a meta-analysis, digestive diseases and sciences, vol 47, N° 11, November 2002., pp 2625-2634.

4 BOULOCHÉ J. et al, traitement des diarrhées aiguës chez le nourrisson et le jeune enfant, Ann. Pédiatr.1994, 41 (7) : 1-7.

Résultats :

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les proportions d'enfants guéris dans les trois groupes de traitements. Cependant, alors que la durée moyenne de survenue de la dernière selle anormale n'a pas été différente dans les trois groupes réhydratés oralement, la préparation à base de *Lactobacillus acidophilus* a réduit de plus de 27 heures en moyenne la durée de survenue de la première selle normale ($p=0,05$ par rapport aux deux autres groupes) par réduction de la période sans selle, que la virologie montre ou non la présence d'un *Rotavirus*.

- L'étude Simakachorn et al (2000)⁵ :

Objectif de l'étude :

Etudier l'efficacité du Lactéol fort, contenant un lyophilisat de *Lactobacillus acidophilus* LB tués par la chaleur, en association à la réhydratation orale.

Méthodologie :

Cet essai contrôlé contre placebo, randomisé, en double aveugle a été conduit de septembre 1995 à août 1996.

Des enfants âgés de 3 à 24 mois, présentant une diarrhée aiguë avec émission de selles fréquentes et liquides (au moins 4 selles dans les 24 dernières heures) et une déshydratation « légère à modérée », ont été inclus dans cette étude. Ils étaient d'abord réhydratés par voie orale (4 premières heures) puis étaient alimentés en alternance avec une solution de réhydratation orale et un lait maternisé ou du lait maternel. Ils recevaient, en parallèle, un sachet contenant 10 milliards de *Lactobacillus acidophilus* LB ou un placebo lors de leur admission, puis toutes les 12 heures jusqu'à un total de 5 doses. Au total, 73 enfants (37 avec *L. acidophilus* LB, 36 avec placebo) ont été inclus dans cette étude dont le principal critère de jugement était l'évaluation clinique de la durée de la diarrhée. Un *Rotavirus* avait été diagnostiqué chez 50% des enfants de chaque groupe.

Résultats :

La durée moyenne de la diarrhée a été significativement plus faible ($p=0,034$) dans le groupe sous *L. acidophilus* LB (43,4 heures) que dans le groupe sous placebo (57 heures).

Les auteurs ont donc conclu à l'efficacité de l'association de *L. acidophilus* LB à la réhydratation orale dans le traitement de la diarrhée aiguë chez l'enfant.

5 évaluation clinique de l'adjonction d'un lyophilisat de *lactobacillus acidophilus* tué par la chaleur à la réhydratation orale dans le traitement de la diarrhée aiguë chez l'enfant. J. Pediatr. Gastroenterol. Nut. 2000; 30:68-72.

Six études ont également été jointes au dossier mais ont concerné d'autres indications que celle de l'AMM, à savoir :

- le traitement du côlon irritable par Lactéol fort (Halpern et al, 1996),
- l'utilisation de *L. acidophilus* LB chez des patients atteints de diarrhée chronique (Xiao et al, 2003),
- l'amélioration du taux d'éradication d'*Helicobacter pylori* (Canducci et al 2000, Cocconier 1998)
- l'apport des probiotiques dans la prévention des infections bactériennes graves des voies urinaires et dans l'entérocolite nécrosante chez les enfants prématurés (Dani 2002)
- l'effet de *L. Acidophilus* LB sur les douleurs abdominales récurrentes liées à une intolérance au lactose chez l'enfant (Bargaoui 2004)

▪ L'étude Salazar-Lindo (2004-2005) :

Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité de Lactéol 340 mg versus placebo chez 80 enfants âgés de 3 mois à 4 ans et présentant une diarrhée avec déshydratation faible ou modérée.

Les patients ont reçu soit 2 sachets** de Lactéol à la première prise puis 1 sachet toutes les 12 heures pendant un maximum de 4,5 jours (n = 40), soit un placebo (n=40).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été le délai entre la prise du traitement (H0) et la fin de la diarrhée. La fin de la diarrhée a été définie comme le temps auquel apparaît la première selle normale suivie de deux selles normales consécutives ou l'absence de selles pendant 12 heures.

Le protocole avait prévu des analyses exploratoires afin de déterminer l'influence de l'âge, de la durée de l'épisode à H0 et de la présence de *Rotavirus*.

Résultats :

L'analyse en ITT a été réalisée sur les 80 patients inclus. 3 patients ont arrêté le traitement (déshydratation sévère, retrait de consentement et perdu de vue).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes sur la durée de la diarrhée. La réduction de la durée de la diarrhée a été de 10 heures dans le groupe Lactéol versus 16,6 heures dans le groupe placebo (p=0,275).

Une analyse complémentaire en sous-groupes (3 mois-2 ans et 2-4 ans) n'a également pas mis en évidence de différence significative entre les 2 traitements.

Une autre analyse complémentaire en sous-groupes sur la durée de l'épisode diarrhéique à l'inclusion : 24 heures ou > 24 heures a montré une différence significative entre les 2 traitements (p =0,044) dans le sous-groupe des patients présentant une diarrhée durant plus de 24 heures.

Commentaires :

- Il est méthodologiquement critiquable de rechercher une significativité statistique sur un sous-groupe puisque l'analyse principale ne montre pas de significativité statistique.

* un sachet contient 10^{10} *Lactobacillus acidophilus*

- Dans tous les cas, cette analyse en sous-groupe était exploratoire par conséquent, ne permet pas de conclure à l'efficacité du Lactéol dans cette sous-population. Une seconde étude doit être effectuée.
La multiplication des analyses augmente le risque de conclure à tort à une efficacité. Un ajustement de p aurait du être effectué. Dans ce cas, l'analyse conduite dans le sous-groupe des diarrhées de plus de 24 heures ne montre plus de différence statistiquement significative.
- Le choix de la population ayant une diarrhée de durée « 24 heures » pour juger de l'efficacité du Lactéol versus placebo n'est pas argumenté.

Compte tenu de ces éléments, et de l'absence de mise en évidence de différence significative sur le critère principal, cette étude ne permet pas d'évaluer l'éventuelle efficacité de Lactéol.

2.2 Effets indésirables

Ces spécialités ne semblent pas provoquer d'effets indésirables graves et/ou fréquents.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée ^{1,2}

On parle de diarrhée à partir de trois selles molles ou liquides par jour.

Les diarrhées aiguës durent moins de 14 jours et sont d'origine virale, bactérienne, parasitaire ou médicamenteuse. Dans de nombreux cas, l'étiologie reste inconnue. Les diarrhées chroniques durent plusieurs mois ou plusieurs années et peuvent être un symptôme d'une maladie grave.

Le principal risque en cas de diarrhée est la déshydratation liée aux pertes hydroélectrolytiques. Les nourrissons, les enfants et les personnes âgées sont particulièrement sensibles à la déshydratation. Une déshydratation sévère (perte de 10 % du poids du corps) peut engager le pronostic vital.

Dans les cas peu sévères qui sont les plus fréquents, la diarrhée entraîne une dégradation temporaire de la qualité de vie.

1 Managing acute gastroenteritis among child: oral rehydration, maintenance and nutritional therapy. K.King, R Glass et al. MMWR Recommendations and Reports; 2003 Nov 21; 52(RR16); 1-16

2 Le traitement de la diarrhée. Comité de nutrition, Société canadienne de pédiatrie (SCP) Pediatrics & Child Health 2003;8(7):463-466

3 Managing acute gastroenteritis among child: oral rehydration, maintenance and nutritional therapy. K.King, R Glass et al. MMWR Recommendations and Reports; 2003 Nov 21; 52(RR16); 1-16

4 Déclaration commune de l'OMS et de l'UNICEF. Prise en charge clinique de la diarrhée aiguë. Mai 2004.

3.2 Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

L'efficacité de ces spécialités est mal établie.

L'administration de ces spécialités ne semble pas exposer à des effets indésirables sévères et/ou fréquents.

Le rapport efficacité /effet indésirable est mal établi.

3.3 Place dans la stratégie thérapeutique ^{1,2,3,4}

L'objectif de la prise en charge thérapeutique est de lutter contre la déshydratation, plus particulièrement chez les sujets à risque.

La réhydratation par voie orale à l'aide de solutions contenant des électrolytes et du glucose constitue la base de la prise en charge des diarrhées. Dans les cas de déshydratations sévères on utilise la voie intra-veineuse. Le maintien de l'alimentation est essentiel, surtout chez les nourrissons et les jeunes enfants.

Ni les antibiotiques ni les antidiarrhéiques ne sont habituellement recommandés en cas de diarrhées aiguës chez l'enfant¹.

L'OMS recommande également de ne pas administrer de médicaments anti-diarrhéiques⁴.

Selon les données Cochrane, dans les études individuelles, les probiotiques apparaissent modérément efficaces comme adjuvants pour réduire la durée de la diarrhée. Cependant il n'y a pas eu suffisamment d'études menées avec des probiotiques spécifiques chez des groupes définis d'enfants ou d'adultes pour permettre la rédaction de recommandation de traitement.

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi de ces spécialités dans la prise en charge de ces troubles.

En conséquence, ces spécialités ont une place marginale dans la stratégie thérapeutique des diarrhées.

3.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- de l'absence de données de morbi-mortalité,
- d'une efficacité mal établie pour ces spécialités,
- d'une place marginale dans la stratégie thérapeutique

ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par LACTEOL FORT 170 mg et 340 mg est insuffisant dans leur indication.
